

## Kapitel 19

# Pränataldiagnostik bei Fanconi-Anämie

**Prof. Dr. rer. nat. Susan Olson**

Oregon Health Sciences University, Portland OR, USA

### *Pränatale Diagnose*

Mit Hilfe der pränatalen Diagnose kann man feststellen, ob ein ungeborenes Kind erkennbare Entwicklungsstörungen hat. Zurzeit gibt es mehr als 300 verschiedene Störungen, die während der Schwangerschaft festgestellt werden können. Dazu gehören Chromosomenstörungen, wie zum Beispiel das Down-Syndrom; dazu gehören aber auch Einzelgendefekte, wie zum Beispiel die Fanconi-Anämie. Diese Störungen können in Zellen erkannt werden, die man mit Hilfe der Amniozentese oder der Chorionzottenbiopsie erhält. Störungen des Körperwachstums und Organfehlbildungen können vorgeburtlich durch Ultraschall festgestellt werden.

Es ist zurzeit noch nicht möglich, eine große Zahl von Störungen gleichzeitig, d. h. im Sinne eines vorgeburtlichen „Screenings“ [ungezielter Suchtest], festzustellen. Eine pränatale Diagnose kann daher nur durchgeführt werden, wenn aus der Familiengeschichte, aufgrund des Alters der Mutter oder aufgrund anderer Risikofaktoren ein begründeter Anlass zur Untersuchung gegeben ist.

### *Genetische Beratung*

Die genetische Beratung ist ein wichtiger Bestandteil der pränatalen Diagnostik. Sie gilt ungeachtet dessen, dass eine Familie bereits hinsichtlich der Fanconi-Anämie beraten worden ist. Denn es gibt spezifische Fragestellungen in Bezug auf

Möglichkeiten der pränatalen Diagnostik, des Risikos der pränatalen Diagnostik und des Verlaufs der Schwangerschaft, die gesondert besprochen werden müssen, wenn eine pränatale Diagnose in Frage kommt.

### **Ultraschall**

Mit Hilfe der Ultraschalluntersuchung können Einzelheiten der kindlichen Entwicklung auf einem Bildschirm sichtbar gemacht werden. Sehr viele Untersuchungen haben ergeben, dass die Schallwellen keinerlei negative Effekte auf Mutter und Kind haben. Anhand des Ultraschallbildes wird die Größe des Kindes gemessen, um eine etwaige Diskrepanz zwischen der Schwangerschaftsdauer und der Entwicklung des Kindes festzustellen. Die Schwangerschaftsdauer wird vom ersten Tag der letzten Periode berechnet.

Durch die Ultraschalluntersuchung können einige größere Fehlbildungen, wie zum Beispiel ein offener Rücken (Spina bifida) oder Hand- und Extremitätenfehlbildungen erkannt werden. Die Anwendung der Ultraschalluntersuchung in verschiedenen Stadien der Schwangerschaft ermöglicht die genaue Beobachtung des kindlichen Wachstums.

Es gibt auch Ultraschallmethoden, um speziell Entwicklungsstörungen des Herzens sichtbar zu machen (fetale Echokardiographie). Diese Untersuchung wird Familien angeboten, die ein Risiko für bestimmte angeborene Herzfehler haben oder wenn während der Routine-Ultraschalluntersuchung ein Verdacht auf eine Herzfehlbildung festgestellt wird.

Eine Ultraschalluntersuchung wird allen Frauen zwischen der 11. und 13. Schwangerschaftswoche angeboten, um die Größe der flüssigkeitsgefüllten Nackenfalte des Kindes zu messen. Diese Messung dient als ein Suchtest, um das Risiko für bestimmte Entwicklungsstörungen, wie z. B. das Down-Syndrom, abzuschätzen. Da es nur ein Suchtest ist, bedeutet eine auffällige Vergrößerung der Nackenfalte lediglich, dass

ein höheres Risiko für eine Entwicklungsstörung besteht. Zusätzliche Tests sind jedoch erforderlich, um diesen Verdacht zu bestätigen oder auszuschließen.

### ***Amniozentese (Fruchtwasserpunktion)***

Durch die Amniozentese wird eine kleine Menge des Fruchtwassers (ca. 15 ml), das den Fötus umgibt, mit Hilfe einer dünnen Nadel gewonnen. Die Nadel wird unter Ultraschallkontrolle durch die Bauchwand und durch die Wand der Gebärmutter in die Fruchtwasserhöhle eingeführt. Die Fruchtwasserpunktion erfolgt gewöhnlich zwischen der 14. und 16. Schwangerschaftswoche.

Das Fruchtwasser enthält Zellen, welche von der Haut, der Lunge und dem Urin des Fötus stammen. Diese lebensfähigen Zellen werden in der Zellkultur vermehrt, bis eine genügende Zahl für die Diagnose zur Verfügung steht. Sowohl Chromosomenveränderungen als auch DNA- und biochemische Veränderungen können dabei festgestellt werden.

### ***Chorionzottenbiopsie (CVS)***

*[Der folgende Abschnitt über die Chorionzottenbiopsie wurde auf der Grundlage des von Frau Prof. Dr. Susan Olson im Jahre 1999 geschriebenen Originalbeitrags im Mai 2004 freundlicherweise durch Frau Prof. Dr. Heidemarie Neitzel (vgl. Kapitel 13) aktualisiert.]*

Unter Ultraschallsicht wird durch die Bauchdecke mit einer dünnen Hohlnadel etwas Gewebe aus der Vorform der Plazenta (Chorion) entnommen. Das Chorion ist der kindliche Anteil des Mutterkuchens.

Je nach Art der erforderlichen Untersuchung können die Chorionzotten direkt untersucht werden, oder es kann eine Langzeitkultur angesetzt werden. Der Vorteil der Chorion-

zottenbiopsie ist, dass sie bereits in der 12. bis 13. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden kann und dass bereits zu diesem Zeitpunkt ausreichend Material für eine DNA-Untersuchung gewonnen werden kann. Das Risiko einer durch die Untersuchung ausgelösten Fehlgeburt beträgt in erfahrenen Händen ca. 0,5-1% und ist damit nicht höher als bei einer Amniozentese.

Das gewonnene Zellmaterial ist in die sogenannten Chorionzotten eingebettet, welche von den kindlichen Anteilen der Plazenta (Trophoblasten) stammen. Je nach Art der erforderlichen Untersuchung können die Zotten entweder direkt analysiert oder durch die Zellkultur vermehrt werden.

### ***Präimplantationsdiagnostik (PID)***

Eine neuere Methode der pränatalen Diagnose beruht auf der Analyse von ein oder zwei Zellen des Embryos unmittelbar nach der Befruchtung. Voraussetzung für diese Methode sind Techniken der *In-Vitro-Fertilisation* (künstliche Befruchtung). Nach der Befruchtung im Reagenzglas können eines oder mehrere der Polkörperchen der Eizelle analysiert werden, um die genetische Konstitution der Eizelle zu bestimmen. Ein anderer Ansatz beinhaltet eine 3-Tage-Kultur der befruchteten Eizelle bis zum 6- bis 10-Zellstadium. Von diesen frühen Embryonen werden dann ein bis zwei Zellen zur Analyse entfernt.

Die gewonnenen Zellen des befruchteten Eies bzw. Embryos werden dann auf chromosomale oder DNA- Störungen untersucht. Nur Embryonen ohne die befürchtete Störung werden in die Gebärmutter der Frau übertragen. Die traditionelle Methode der pränatalen Diagnose mit Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie wird nach Ablauf der ersten Schwangerschaftsmonate dennoch empfohlen, um die Ergebnisse der Präimplantationsdiagnostik zu bestätigen. Die Methode der Präimplantationsdiagnostik käme grundsätzlich nur für FA-Familien mit bekannten Mutationen in Frage.

[Die PID ist in Deutschland und einer Reihe anderer Länder nicht zugelassen. Besonders seit der Bekanntgabe der Geburt eines Kindes in den USA, das von seinen Eltern künstlich gezeugt und unter einer Vielzahl anderer Embryonen ausgewählt wurde, um passender Knochenmarkspender für seine an Fanconi-Anämie erkrankte Schwester zu sein, wird das Verfahren weltweit intensiv und kontrovers diskutiert.

Bei Interesse kann zu diesem Thema über die Deutsche Fanconi-Anämie-Hilfe eine Kopie des 50-minütigen Dokumentar-Fernsehfilms der Regisseurin Katja Esson „Adam - Lebensretter aus der Retorte“, der 2003 unter Mitwirkung von Fanconi-Anämie-Familien aus den USA und Deutschland entstand, zur privaten Nutzung angefordert werden (vgl. Anhang E).]

### ***Risiken***

Amniozentese und Chorionzottenbiopsie sind relativ sichere Methoden. Es besteht jedoch ein Restrisiko für Fehlgeburten oder andere Komplikationen nach einer solchen Prozedur. Die Risiken gelten aber derzeit als so gering, dass diese Methoden allen Patienten empfohlen werden sollten, bei denen ein Risiko für Kinder mit genetischen Krankheiten vorliegt.

Die Präimplantations-Gendiagnostik ist immer noch ein sehr neues Verfahren und die Risikoerfassung für den Embryo ist noch nicht abgeschlossen. Bisher gibt es keinen gemeldeten Anstieg von Geburtsfehlern bei Neugeborenen nach einer solchen Maßnahme oder den Anstieg eines speziellen Geburtsfehlers.

### ***Laboruntersuchungen***

#### ***Chromosomenbruchanalyse***

Die Standarddiagnose für Fanconi-Anämie ist die Chromosomenbruchanalyse. Dabei werden die Zellen DNA-schädigenden Stoffen

ausgesetzt, insbesondere MMC (Mitomycin C) oder DEB (Diepoxybutan). Die chromosomale Diagnose beruht auf der Beobachtung von erhöhter Chromosomenbrüchigkeit im Vergleich zu Zellen von gesunden Personen. Da diese Diagnostik auf der Darstellung von Chromosomen beruht, ist es gleichzeitig möglich, herauszufinden, ob das ungeborene Kind z. B. Down-Syndrom hat.

### *DNA-Diagnostik*

Für die bereits identifizierten und charakterisierten Gene der Fanconi-Anämie ist es inzwischen möglich, die spezifische krankheitsverursachende Mutation auch pränatal festzustellen [sog. direkte DNA-Analyse]. Nicht jede Familie hat die gleiche molekulare Veränderung, so dass die direkte DNA-Analyse die Kenntnis der gesuchten Mutation voraussetzt [vgl. Kapitel 18]. In diesen Fällen kann dann DNA aus Amnionzellen oder Chorionzotten für die Mutationsanalyse gewonnen werden. [Für Familien ohne bekannte Mutation, aber mit bekannter Komplementationsgruppe kann auch eine pränatale Diagnostik angeboten werden, wobei die entsprechenden Chromosomen in der Familie verfolgt werden (sog. indirekte DNA-Analyse)].

### *Andere Testverfahren*

Es ist möglich, dass in manchen Familien zusätzliche genetische Risiken bestehen, die an der gleichen pränatalen Zellprobe untersucht werden können. Die genaue Beschreibung dieser Risiken ist eine der wesentlichen Aufgaben genetischer Beratung. Weiterhin bestünde rein technisch die Möglichkeit, mit Hilfe der gleichen entnommenen Proben eine eventuelle Übereinstimmung der HLA-Merkmale zwischen dem noch ungeborenen und einem in der Familie betroffenen FA-Kind festzustellen. Genetische Beratungsstellen oder in medizinischer Genetik erfahrene Ärzte sind Ansprechpartner für alle Fragen, die sich im Zusammenhang mit der pränatalen Diagnostik ergeben.